

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. März 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/024737 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07F 1/02,  
C07B 41/02, C07C 323/22, 319/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009250

(22) Internationales Anmeldedatum:  
21. August 2003 (21.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 40 260.4 31. August 2002 (31.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): CLARIANT GMBH [DE/DE]; Brüningstr. 50,  
65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEUDT, Andreas  
[DE/DE]; Raunheimer Strasse 6, 65439 Flörsheim-Weil-  
bach (DE). LEHNEMANN, Bernd [DE/DE]; Kriegk-  
strasse 54, 60326 Frankfurt am Main (DE). ERBES,  
Michael [DE/DE]; Erfurter Weg 38, 65931 Frankfurt  
am Main (DE). FORSTINGER, Klaus [DE/DE]; Her-  
meigenweg 6, 64832 Babenhausen (DE).

(74) Anwalt: HÜTTER, Klaus; Clariant Service GmbH,  
Patente, Marken, Lizenzen, Am Unisys-Park 1, 65843  
Sulzbach (DE).

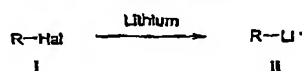
(81) Bestimmungsstaaten (national): BR, CA, CN, IN, JP, KR,  
NO, RU, SG, US.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

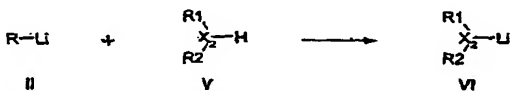
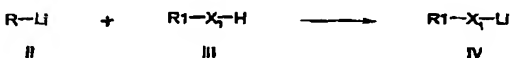
(54) Title: METHOD FOR THE ORGANOMETALLIC PRODUCTION OF ORGANIC INTERMEDIATE PRODUCTS COM-  
PRISING CARBON-HETEROATOM BONDS ACHIEVED BY THE DEPROTONATION OF HETEROATOMS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR METALLORGANISCHEN HERSTELLUNG ORGANISCHER ZWISCHENPRO-  
DUKTE MIT KOHLENSTOFF-HETEROATOM-BINDUNGEN ÜBER DIE DEPROTONIERUNG VON HETEROATOMEN

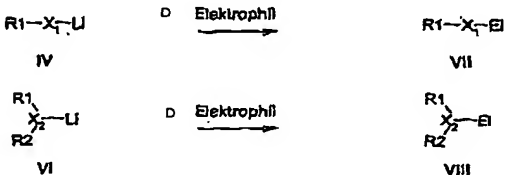
A Schritt 1: Erzeugung der Base



B Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



C Schritt 3: Umsetzung mit einem Elektrophil



E (GLEICHUNG I)

A STEP 1: PRODUCING THE BASE  
B STEP 2: DEPROTONATION OF SUBSTRATE  
C STEP 3: REACTION WITH ELECTROPHILE  
D ELECTROPHILE  
E (EQUATION I)

(57) Abstract: The invention relates to a method for binding heteroatom-carbon bonds. According to said method, a lithium compound (II) is first generated by reacting aliphatic or aromatic halogen compounds (I) with lithium metal, said compound is then used for the deprotonation of the compounds (III) or (V). The lithium salts of formulas (IV) or (VI) obtained by said deprotonation are subsequently reacted with suitable carbon electrophiles (equation I), said process binding the heteroatom-carbon bond and forming the products (VII) or (VIII), (equation D).

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Knüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen, wobei zunächst durch Umsetzung von aliphatischen oder aromatischen Halogenverbindungen (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, die dann zur Deprotonierung der Verbindungen (III) oder (V) eingesetzt wird, und wobei die daraus resultierenden Lithiumsalze der Formeln (IV) oder (VI) abschließend mit geeigneten Kohlenstoff-Elektrophilen unter Knüpfung der Heteroatom-Kohlenstoff-Bindung und Bildung der Produkte (VII) oder (VIII) zur Umsetzung gebracht werden (Gleichung I).



(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Beschreibung

Verfahren zur metallorganischen Herstellung organischer Zwischenprodukte mit Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen über die Deprotonierung von Heteroatomen

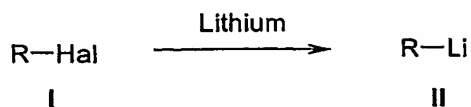
5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen mit Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, wobei zunächst durch Umsetzung von aliphatischen oder aromatischen Halogenverbindungen (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, die dann zur Deprotonierung der

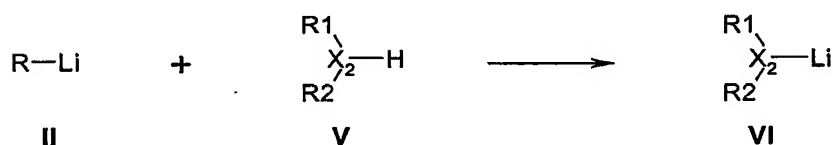
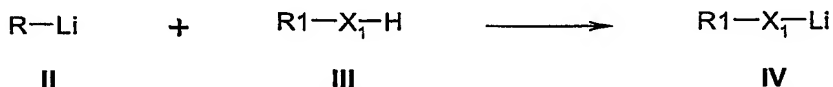
10

Verbindungen (III) oder (V) eingesetzt wird, und wobei die daraus resultierenden Lithiumsalze der Formeln (IV) oder (VI) abschließend mit geeigneten Kohlenstoff-Elektrophilen unter Knüpfung der Heteroatom-Kohlenstoff-Bindung und Bildung der Produkte (VIII) oder (VIII) zur Umsetzung gebracht werden. (GLEICHUNG 1).

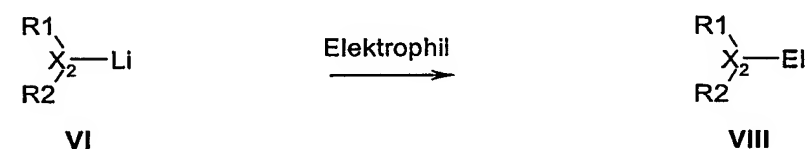
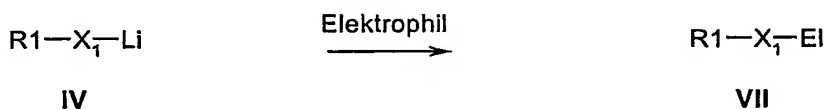
## Schritt 1: Erzeugung der Base



## Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



## Schritt 3: Umsetzung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

- Der Aufschwung der metallorganischen Chemie, insbesondere derjenigen des Elementes Lithium, in der Herstellung von Verbindungen für die pharmazeutische und agrochemische Industrie sowie für zahlreiche weitere Anwendungen ist in den vergangenen Jahren beinahe exponentiell verlaufen, wenn man die Anzahl der Anwendungen bzw. die Menge entsprechend hergestellter Produkte gegen eine Zeitachse aufträgt. Wesentliche Gründe hierfür sind die immer komplexer werdenden Strukturen der benötigten Feinchemikalien für die Bereiche Pharma und Agro einerseits sowie das fast unbegrenzte Synthesepotential der Lithiumorganyle für den Aufbau komplexer organischer Strukturen andererseits.

Einen großen Anteil an dieser Entwicklung hat der Einsatz von Organolithium-Verbindungen und Alkalimetallhydriden als starke, wenig nukleophile Basen zur Deprotonierung von Alkoholen, Phenolen, Thiolen, Aminen etc., d.h. die Erzeugung von Heteroatom-Anionen, zum Umsatz mit Elektrophilen.

5

Für den größten Teil dieser Chemie ist der Einsatz von käuflichen Alkyl- oder Aryllithium-Verbindungen erforderlich, wobei hier meistens n-Butyllithium, Methyllithium oder Phenyllithium eingesetzt werden. Die Synthese von derartigen Lithiumaromaten und Lithiumaliphaten ist technisch aufwendig und erfordert sehr viel Know-how, wodurch Methyllithium, n-Butyllithium, s-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Phenyllithium und ähnliche Moleküle nur – an industriellen Maßstäben gemessen - sehr teuer angeboten werden. Dies ist der wichtigste, aber bei weitem nicht der einzige Nachteil dieser ansonsten sehr vorteilhaft und breit einsetzbaren starken Basen. Alkalimetallhydride sind zwar preiswerter, haben jedoch aufgrund ihrer erheblich geringeren Basizität den Nachteil einer erheblich geringeren Anwendungsbreite.

Aufgrund der extremen Empfindlichkeit und in konzentrierten Lösungen pyrophorer Natur von Lithiumorganylen sind bei den in der industriellen Großproduktion angestrebten Größenordnungen (Jahresproduktionsmengen zwischen 5 und 500 Tonnen) sehr aufwendige logistische Systeme für Transport, Einspeisung in die Dosiervorlage und Dosierung erforderlich. Ähnliches gilt für die Alkalimetallhydride, die in reiner Form ebenfalls pyrophor sind und häufig mit Mineralöl phlegmatisiert werden. Die Verarbeitung dieser sehr schlecht in organischen Lösungsmitteln löslichen Feststoffe unter den entsprechenden Bedingungen ist ein technisch kaum gelöstes Problem.

Des weiteren entstehen bei der Deprotonierung H-acider Verbindungen mit Methyllithium Methangas sowie bei Verwendung von n-, s- und tert.-Butyllithium Butane, die bei Raumtemperatur ebenfalls gasförmig sind und während der Reaktion oder bei den erforderlichen hydrolytischen Aufarbeitungen den Reaktionsmischungen entweichen. Dadurch werden zusätzlich auch noch aufwendige Abgasaufreinigungen oder entsprechende

Verbrennungsvorrichtungen erforderlich, um den strengen gesetzlichen Immissionsvorschriften zu genügen. Als Ausweg bieten die spezialisierten Unternehmen Alternativen wie n-Hexyllithium an, die zwar keine Butane entstehen lassen, dafür aber nochmals deutlich teurer sind als Butyllithium. Der Einsatz von Phenyllithium hingegen führt zur Entstehung des humancancerogenen Benzols, was den technischen Einsatz häufig ausschließt. Alternativen wie 4-Tollythium sind auf dem Markt kaum erhältlich, vor allem nicht im für Produktionsaufgaben benötigten Volumen.

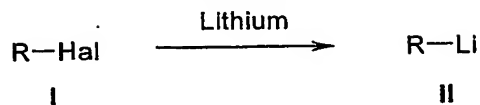
- 10 Noch größere Schwierigkeiten als bei den niederen Alkylolithiumverbindungen bereitet das Arbeiten mit Alkalimetallhydriden, da bei deren Einsatz Wasserstoff entsteht, der insbesondere bei hohen Temperaturen zusätzlich zur Abluftproblematik (Gefahr der Knallgasbildung) noch zu Werkstoffschäden, v.a. Versprödung von Metallen durch Diffusion und Einlagerung, führen kann.
- 15 Ein weiterer Nachteil ist das Anfallen komplexer Lösungsmittelgemische nach der Aufarbeitung. Aufgrund der hohen Reaktivität von Lithiumorganylen gegenüber Ethern, die fast immer Lösungsmittel für die Folgeumsetzungen sind, können Alkylolithium-Verbindungen meist nicht in diesen Lösungsmitteln angeboten werden. Die Hersteller bieten zwar eine breite Palette von Alkylolithium-
- 20 Verbindungen verschiedenster Konzentrationen in verschiedensten Kohlenwasserstoffen und Ether-Kohlenwasserstoff-Gemischen an. Daher erhält man nach Hydrolyse allerdings wasserhaltige Gemische aus Ethern und Kohlenwasserstoffen, deren Auftrennung aufwendig und in vielen Fällen gar nicht ökonomisch durchführbar ist. Dies gilt ebenso für das Mineralöl, in dem die
- 25 Alkalimetallhydride meist geliefert werden. Für eine industrielle Großproduktion ist allerdings die Rückführung der verwendeten Lösungsmittel unabdingbare Voraussetzung.

- 30 Aus den genannten Gründen wäre es daher sehr wünschenswert, ein Verfahren zu haben, bei dem eine zur Deprotonierung einzusetzende Alkylolithiumverbindung, die die erwähnten Nachteile möglichst umgeht, ausgehend von den billigen Rohstoffen Halogenalkan oder Halogenaromat und Lithiummetall in einem Ether erzeugt und dabei gleichzeitig oder anschließend mit dem zu deprotonierenden

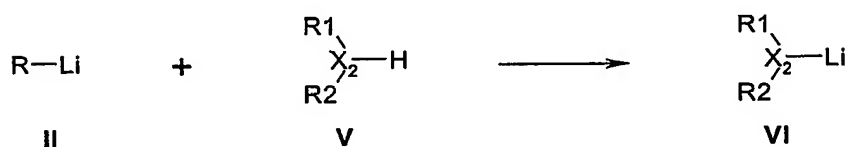
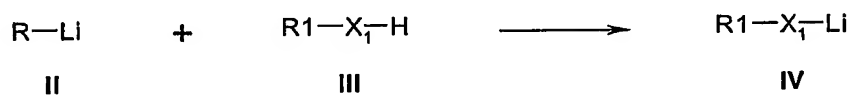
Substrat umgesetzt wird, da durch diese Vorgehensweise alle oben genannten Nachteile der „klassischen“ Erzeugung der genannten Lithiumverbindungen umgangen werden könnten.

- 5 Die vorliegende Erfindung löst alle diese Aufgaben und betrifft ein Verfahren zur Knüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen, wobei zunächst durch Umsetzung von aliphatischen oder aromatischen Halogenverbindungen (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, die dann zur Deprotonierung der Verbindungen (III) oder (V) eingesetzt wird, und wobei die
- 10 daraus resultierenden Lithiumsalze der Formeln (IV) oder (VI) abschließend mit geeigneten Kohlenstoff-Elektrophilen untere Knüpfung der Heteroatom-Kohlenstoff-Bindung und Bildung der Produkte (VIII) oder (VIII) zur Umsetzung gebracht werden (Gleichung I).

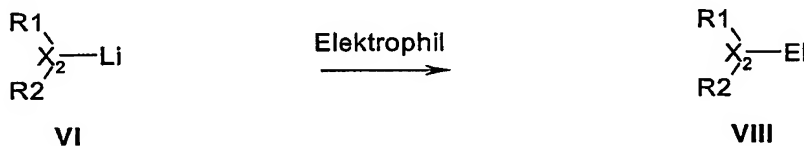
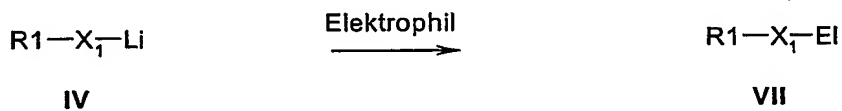
## Schritt 1: Erzeugung der Base



## Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



## Schritt 3: Umsetzung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

Dabei steht R für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre verzweigte und unverzweigte Alkylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste, mit einem Rest aus der Gruppe {Methyl, primäres, sekundäres oder tertiäres Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio} substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen,

Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,



$X_1$  steht für einen durch eine Einfachbindung an  $R_1$  gebundenen Sauerstoff oder Schwefel oder einen durch eine Doppelbindung an  $R_1$  gebundenen  $sp^2$ -hybridisierten Stickstoff, und  $X_2$  für einen  $sp^3$ -hybridisierten Stickstoff,

- 5 die Reste  $R_1$  und  $R_2$  stehen unabhängig voneinander für Substituenten aus der Gruppe {Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Acylgruppen, Alkoxy, Aryloxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Alkylarylamino, Imino, Sulfon, 10 Sulfonyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Alkylarylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylamino-carbonyl, Alkylarylaminocarbonyl, Alkoxyalkyl, Carboxylat, Alkylcarboxylat, CN oder CHO, Heteroaryl}, wobei zwei benachbarte Reste  $R_1$  und  $R_2$  zusammen einem aromatischen oder aliphatischen Ring 15 entsprechen können.

- Bevorzugte Verbindungen der Formel (III), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren umgesetzt werden können, sind z.B. Alkohole, Thiole, Phenole, Thiophenole, Oxime, Hydrazone, bevorzugte Verbindungen der Formel (V) sind 20 z.B. Amine, Carbonsäureamide, Sulfonamide und Hydrazine, um nur einige zu nennen.

- Die so hergestellten Lithiumorganyle können mit beliebigen elektrophilen Verbindungen nach Verfahren des Standes der Technik umgesetzt werden. Durch 25 Umsetzung mit Kohlenstoff-Elektrophilen können beispielsweise Alkylierungen zu Ethern, Thioethern, sekundären und tertiären Aminen etc. vorgenommen werden oder durch Carbonyladditionen Halbacetale und deren Folgeprodukte sowie Ester, Säureamide und Carbonylderivate hergestellt werden.

- 30 Die Kohlenstoff-Elektrophile stammen insbesondere aus einer der folgenden Kategorien (in Klammern jeweils die Produktgruppen):

Aryl- oder Alkylcyanate, -isocyanate (Kohlensäurederivate)

Oxiran, substituierte Oxirane (2-Hydroxyether, -amine, -thioether usw.)

Aziridine, substituierte Aziridine (2-Aminoether, -amine, -thioether usw.)

Imine, Aldehyde, Ketone (Halbacetale, -aminale, -thioacetale usw.)

organische Halogenverbindungen, Triflate, andere Sulfonate, Sulfate

5 (Substitutionsprodukte/Alkylierungsprodukte)

Ketene (Carbonsäurederivate)

Carbonsäurechloride (Carbonsäurederivate)

Carbonsäureester, -thioester und -amide (Carbonsäurederivate)

Kohlensäureester und Phosgenderivate (Carbonsäurederivate)

10

Als Halogenaliphaten oder –aromaten können alle verfügbaren oder herstellbaren Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodverbindungen eingesetzt werden, da Lithiummetall in etherischen Lösungsmitteln mit allen Halogenaromaten und –aliphaten leicht und in fast allen Fällen mit quantitativen Ausbeuten reagiert. Bevorzugt werden hierbei

15

Chlor- oder Bromaliphaten eingesetzt, da Iodverbindungen oft teuer sind, Fluorverbindungen zur Bildung von LiF führen, das bei späteren wässrigen Aufarbeitungen als HF zu Werkstoffproblemen führen kann. In Spezialfällen können aber auch solche Halogenide vorteilhaft einsetzbar sein.

20

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden bevorzugt solche Alkyl- oder Arylhalogenide eingesetzt, die nach der Deprotonierung zu flüssigen Alkanen oder Aromaten umgesetzt werden können. Besonders bevorzugt werden Chlor- oder Bromcyclohexan, Benzylchlorid, tert.-Butylchlorid, Chlorhexane, Chlorheptane oder Chloroctane sowie Chlor- und Brombenzole, -toluole und –xyle eingesetzt.

25

Die Reaktion wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt, bevorzugt sind etherische Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Di-n-butylether, Diisopropylether, Glyme, Diglyme, Dibutyldiglyme oder Anisol, besonders bevorzugt wird Tetrahydrofuran eingesetzt.

30

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, dass bei recht hohen Konzentrationen an lithiumorganischen Verbindungen gearbeitet werden kann.

Bevorzugt sind Konzentrationen der aliphatischen bzw. aromatischen Zwischenprodukte der Formel (II) von 5 bis 30 Gew.-%, insbesondere 12 bis 25 Gew.-%.

- 5 In der bevorzugten Ausführungsform werden Halogenverbindung (R-Hal) und zu deprotonierendes Substrat (III oder IV) gleichzeitig oder als Mischung zu Lithiummetall im Ether zudosiert. Bei dieser Eintopfvariante bildet sich zunächst die Organolithiumverbindung, die dann sofort das Substrat deprotoniert. Es ist aber auch möglich (sinnvoll vor allem dann, wenn das Substrat mit metallischem
- 10 Lithium Nebenreaktionen eingehen kann), zunächst durch Reaktion der Halogenverbindung und Lithium die Organolithiumverbindung in Ether zu erzeugen und erst anschließend das Substrat zuzudosieren.

- Aufgrund der hohen Reaktivität von Alkyl- und Aryllithiumverbindungen, insbesondere auch gegenüber den als Lösungsmittel eingesetzten Ethern, liegen
- 15 die bevorzugten Reaktionstemperaturen im Bereich von  $-100$  bis  $+70$  °C, besonders bevorzugt sind Temperaturen von  $-80$  bis  $-25$  °C, wenn die Deprotonierung nicht gleichzeitig mit der Lithiierung, sondern in einem zweiten Schritt erfolgt. Bei der Variante gleichzeitiger Lithiierung und Deprotonierung liegt
- 20 der besonders bevorzugte Temperaturbereich zwischen  $-40$  und  $+40$  °C.

- Überraschenderweise haben wir gefunden, dass bei der bevorzugten Ausführungsform als Eintopf in vielen Fällen deutlich höhere Ausbeuten und kürzere Reaktionszeiten beobachtet werden, als wenn man zunächst RLi generiert
- 25 und anschließend erst das zu deprotonierende Substrat zugibt.

- Das Lithium kann im vorliegenden Verfahren als Dispersion, Pulver, Späne, Sand, Granalien, Stücke, Barren oder in anderer Form eingesetzt werden, wobei die Größe der Lithiumpartikel nicht qualitätsrelevant ist, sondern lediglich die
- 30 Reaktionszeiten beeinflusst. Daher sind kleinere Partikelgrößen bevorzugt, beispielsweise Granalien, Pulver oder Dispersionen. Die zugesetzte Lithiummenge beträgt je Mol umzusetzenden Halogens 1,95 bis 2,5 mol, bevorzugt 1,98 bis 2,15 Mol.

In allen Fällen können durch Zusatz organischer Redoxsysteme, beispielsweise Biphenyl, 4,4'-Di-tert.-butylbiphenyl oder Anthracen, deutliche Steigerungen der Reaktionsgeschwindigkeiten beobachtet werden. Der Zusatz solcher Systeme erwies sich vor allem dann als vorteilhaft, wenn die Lithierungszeiten ohne diese

5 Katalyse > 12 h waren.

Für die Deprotonierung einsetzbare Substrate sind zunächst alle Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoff-Verbindungen, die am entsprechenden Heteroatom ein hinreichend acides Wasserstoffatom tragen, um unter den Reaktionsbedingungen

10 deprotoniert zu werden.

Hier sind zunächst alle Alkohole, Thiole und nichttertiären Amine zu nennen. Die Basizität der gebildeten Organolithiumverbindung ist in nahezu jedem Falle ausreichend, um diese Verbindungen zu deprotonieren. Besonders leicht zu deprotonieren sind Verbindungen (III) oder (V), wenn sie über Gruppen R1 und R2

15 verfügen, die die entstehende negative Ladung durch mesomere und/oder induktive Effekte zu stabilisieren vermögen. Dies betrifft z.B. Carbonsäureamide, Arylamine, Phenole, Thiophenole, Naphtole sowie konjugierte Oxime, Hydrazone usw.

Die erfindungsgemäß generierten Lithiumverbindungen können nach den dem Fachmann geläufigen Methoden mit elektrophilen Kohlenstoffverbindungen (Elektrophil) zu Produkten mit neu geknüpften Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen umgesetzt werden, die für die pharmazeutische und agrochemische Industrie von

20 großem Interesse sind.

Die Aufarbeitungen geschehen im allgemeinen wässrig, wobei entweder Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren zudosiert werden oder die Reaktionsmischung auf Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren dosiert wird. Zur Erzielung bester Ausbeuten wird hier jeweils der pH-Wert des zu isolierenden Produkts eingestellt. Die

25

30 Reaktionsprodukte werden beispielsweise durch Extraktion und Eindampfen der organischen Phasen gewonnen, alternativ können auch aus der Hydrolysemischung die organischen Lösungsmittel abdestilliert und das dann ausfallende Produkt durch Filtration gewonnen werden.

Die Reinheiten der Produkte aus den erfindungsgemäßen Verfahren sind im allgemeinen hoch, für Spezialanwendungen (Pharmavorprodukte) kann allerdings noch ein weiterer Aufreinigungsschritt, beispielsweise durch Umkristallisation unter Zusatz geringer Mengen Aktivkohle, erforderlich werden. Die Ausbeuten an den

5 Reaktionsprodukten betragen zwischen 70 und 99 %, typische Ausbeuten sind insbesondere 80 bis 95 %.

Das erfindungsgemäße Verfahren eröffnet eine sehr ökonomische Methode, um die Transformation von acidem Wasserstoff in beliebige Reste auf einem

10 hochselektiven, wirtschaftlichen Weg zu bewerkstelligen.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden, ohne die Erfindung darauf zu beschränken.

## Beispiel 1

Herstellung von 2-Furylmethyl-propargylether aus Furylmethanol und Propargylbromid (zweischrittige Durchführung)

- 5 Eine Suspension von 1,45 g (0,210 mol) Lithium-Granalien in 170 ml Tetrahydrofuran wird auf -35°C gekühlt und langsam mit 13,29 g (0,105 mol) 4-Chlortoluol versetzt. Man rührt bei dieser Temperatur, bis der Umsatz des 4-Chlortoluols mindestens 97 % a/a lt. GC beträgt (ca. 8 h). Man gibt 9,81 g (0,100 mol) 2-Furylmethanol zu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen, ergänzt
- 10 14,28 g (0,120 mol) Propargylbromid und kocht 2 h unter Rückfluss. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml 2 N Salzsäure geschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Toluol reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen eingengt und das Rohprodukt im Vakuum bei max. 70°C über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Man erhält
- 15 12,66 g (0,093 mol, 93 %) 2-Prop-2-ylloxymethyl-furan in einer HPLC-Reinheit von > 97 % a/a.

## Beispiel 2

Herstellung von N'-Benzyliden-N-phenylhydrazincarbonsäuremethylester

- 20 (Acylierung von Benzaldehyd-phenylhydrazon, Eintopf-Variante)

- Eine Suspension von 1,45 g (0,210 mol) Lithium-Granalien in 150 ml Tetrahydrofuran und 19,63 g (0,100 mol) Benzaldehyd-phenylhydrazon wird bei -40°C mit 15,61 g (0,105 mol) Octylchlorid versetzt und bei -30°C gerührt, bis der
- 25 Umsatz des Octylchlorids lt. GC bei min. 97 % a/a liegt (ca. 8 h). Dann werden 11,34 g (0,120 mol) Chlorameisensäuremethylester zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt
- 30 und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält das Produkt in Form farbloser, blättchenartiger Kristalle mit einer Ausbeute von 20,85 g (0,082 mol, 82 %) und einer HPLC-Reinheit von > 98,5 % a/a.

## Beispiel 3

Herstellung von N,N-Diphenyl-carbaminsäuremethylester aus Diphenylamin  
(Eintopf-Variante, katalysierte Lithiierung)

- 5 16,92 g (0,100 mol) Diphenylamin, 25 mg Biphenyl als Redox-Katalysator und  
1,45 g (0,105 mol) Lithium-Granalien werden in 150 ml Tetrahydrofuran gegeben  
und die entstehende Suspension auf  $-25^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es werden über 60 min  
13,29 g (0,105 mol) 4-Chlortoluol zugetropft. Man rührt, bis die GC-  
Umsatzkontrolle einen Umsatz von  $> 97\%$  a/a anzeigt (ca. 4 h), und versetzt das  
10 Reaktionsgemisch dann tropfenweise mit 11,34 g (0,120 mol)  
Chlorameisensäuremethylester. Man erwärmt das Reaktionsgemisch auf  
Raumtemperatur, destilliert das Lösungsmittel und nicht umgesetzten  
Chlorameisensäureester ab und fraktioniert den Rückstand über eine kurze  
Kolonne. Man erhält 19,77 g (0,087 mol, 87 %) des N,N-Diphenyl-  
15 carbaminsäuremethylesters.

## Beispiel 4

Herstellung von Dihexylthioether aus Hexanthiol und Bromhexan

- 20 1,45 g (0,105 mol) Lithium-Granalien werden in einer Lösung von 50 mg Biphenyl  
in 150 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Bei  $-30^{\circ}\text{C}$  werden 13,29 g (0,105 mol) des  
technischen Isomerengemisches der Monochlortoluole zugetropft und das  
Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur gerührt, bis die Lithiumgranalien  
weitgehend aufgelöst sind (ca. 6 h). Dann werden 11,82 g (0,100 mol) Hexanthiol  
25 zugetropft, das Reaktionsgemisch auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt, 16,51 g (0,100 mol)  
Bromhexan zugegeben und unter Rückfluss gekocht, bis die GC-Umsatzkontrolle  
vollständigen Umsatz anzeigt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 50 ml  
Wasser extrahiert, die wässrige Phase mit 50 ml Toluol reextrahiert und die  
vereinigten organischen Phasen eingengt. Der Rückstand wird im Vakuum  
30 destilliert. Man erhält 17,81 g (0,085 mol, 85 %) des Dihexylthioethers mit einer  
GC-Reinheit von  $> 98\%$ .

## Beispiel 5

Herstellung von N-Benzyl-N-benzolsulfonylcarbaminsäurebenzylester aus N-Benzylbenzolsulfonamid

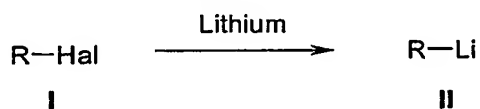
- 5 Eine Suspension von 1,45 g (0,210 mol) Lithium-Granalien in 150 ml Tetrahydrofuran und 24,73 g (0,100 mol) N-Benzyl-benzolsulfonamid wird bei  $-40^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 13,29 g (0,105 mol) 4-Chlortoluol versetzt und bei dieser Temperatur gerührt, bis der Umsatz des Tolychlorids lt. GC bei min. 97 % a/a liegt (ca. 6 h). Dann werden 11,34 g (0,120 mol) Chlorameisensäurebenzylester
- 10 zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 100 ml Toluol reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt. Man erhält 26,30 g (0,069 mol, 69 %) des
- 15 Produkts mit einer HPLC-Reinheit von > 96 %.



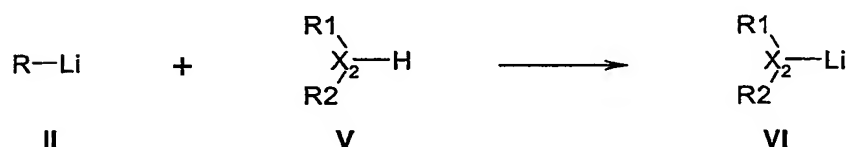
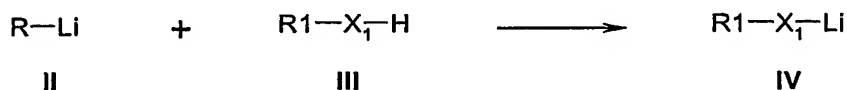
## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Knüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen, wobei zunächst durch Umsetzung von aliphatischen oder aromatischen
- 5 Halogenverbindungen (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, die dann zur Deprotonierung der Verbindungen (III) oder (V) eingesetzt wird, und wobei die daraus resultierenden Lithiumsalze der Formeln (IV) oder (VI) abschließend mit geeigneten Kohlenstoff-Elektrophilen untere Knüpfung der Heteroatom-Kohlenstoff-Bindung und Bildung der Produkte (VII) oder (VIII) zur
- 10 Umsetzung gebracht werden (Gleichung I).

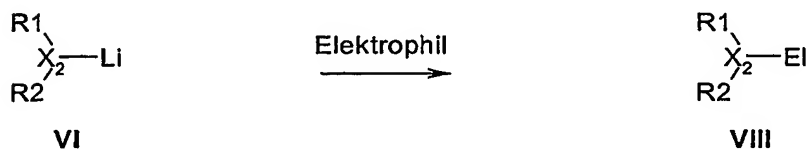
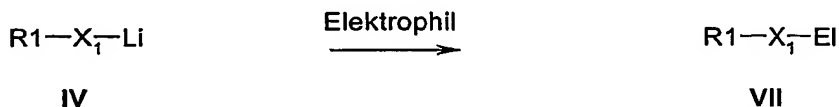
## Schritt 1: Erzeugung der Base



## Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



## Schritt 3: Umsetzung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

dabei steht R für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre verzweigte und unverzweigte Alkylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste, mit einem Rest aus der Gruppe {Methyl, primäres, sekundäres oder tertiäres Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio} substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen;

Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

10  $X_1$  steht für einen durch eine Einfachbindung an R1 gebundenen Sauerstoff oder Schwefel oder einen durch eine Doppelbindung an R1 gebundenen  $sp^2$ -hybridisierten Stickstoff, und  $X_2$  für einen  $sp^3$ -hybridisierten Stickstoff;

die Reste  $R_1$  und  $R_2$  stehen unabhängig voneinander für Substituenten aus der Gruppe {Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Acylgruppen, Alkoxy, Aryloxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Alkylarylamino, Imino, Sulfon, Sulfonyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, 15 Dialkylphosphino, Alkylarylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylamino-carbonyl, Alkylarylaminocarbonyl, Alkoxyalkyl, Carboxylat, Alkylcarboxylat, CN oder CHO, Heteroaryl}, wobei zwei benachbarte Reste  $R_1$  und  $R_2$  zusammen einem aromatischen oder aliphatischen Ring entsprechen können.

25

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindungen der Formel (III), vorzugsweise Alkohole, Thiole, Phenole, Thiophenole, Oxime, Hydrazone, und als Verbindungen der Formel (V) vorzugsweise Amine, Carbonsäureamide, Sulfonamide und Hydrazine, umgesetzt 30 werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Elektrophil eine Verbindung aus folgender Gruppe eingesetzt wird: Aryl- oder

Alkylcyanate, -isocyanate, Oxiran, substituierte Oxirane, Aziridine, substituierte Aziridine, Imine, Aldehyde, Ketone, organische Halogenverbindungen, Triflate, andere Sulfonate, Sulfate, Ketene, Carbonsäurechloride, Carbonsäureester, -thioester und -amide, Kohlensäureester und Phosgenderivate.

5

4. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem organischen etherischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

10

5. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur im Bereich von  $-100$  bis  $+70^{\circ}\text{C}$  liegt.

15

6. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentrationen der aliphatischen oder aromatischen Zwischenprodukte der Formel (II) im Bereich von 5 bis 30 Gew. % liegt.

20

7. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zugesetzte Lithiummenge je Mol umgesetztes Halogen 1,95 bis 2,5 Mol beträgt.

8. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch organische Redoxsysteme zugesetzt werden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09250

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F1/02 C07B41/02 C07C323/22 C07C319/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F C07B C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GILMAN H ET AL: "SECONDARY AND TERTIARY ALKYL LITHIUM COMPOUNDS AND SOME INTERCONVERSION REACTIONS WITH THEM" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 63, 1941, pages 2479-2482, XP002228260 ISSN: 0002-7863 Seite 2480, linke Spalte - rechte Spalte, Absatz "Experimental"</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2003

Date of mailing of the international search report

30/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidernigg, O

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09250

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BARTLETT P D ET AL: "T-BUTYLLITHIUM"  JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,  AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC,  US,  vol. 63, 1941, pages 3229-3230,  XP002228261  ISSN: 0002-7863  Seite 3230, Absatz "Experimental"</p>	1-8
Y	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 198851  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class A25, AN 1988-364087  XP002263257  &amp; JP 63 273639 A (DAICEL CHEM IND LTD),  10 November 1988 (1988-11-10)  abstract</p>	1-8
Y	<p>F.A. CARY, R.J. SUNDBERG: "Organische  Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch"  1995, H.J. SCHÄFER, D. HOPPE, G. ERKER,  VCH: WEINHEIM, NEW YORK, BASEL, CAMBRIDGE,  TOKYO XP002263256  ISBN: 3-527-29217-9  page 391</p>	1-8
P,Y	<p>WO 03 033505 A (CLARIANT GMBH ;MEUDT  ANDREAS (DE); WEHLE DETLEF (DE);  FORSTINGER K) 24 Apr11 2003 (2003-04-24)  Seite 5, Gleichung I  page 7, line 1 - line 8</p>	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09250

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 63273639	A	10-11-1988	JP 2016591 C	19-02-1996
			JP 7039485 B	01-05-1995
WO 03033505	A	24-04-2003	DE 10150610 A1	30-04-2003
			WO 03033505 A1	24-04-2003

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

International Patentzeichen

PCT/EP 03/09250

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F1/02 C07B41/02 C07C323/22 C07C319/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F C07B C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GILMAN H ET AL: "SECONDARY AND TERTIARY ALKYL LITHIUM COMPOUNDS AND SOME INTERCONVERSION REACTIONS WITH THEM" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 63, 1941, Seiten 2479-2482, XP002228260 ISSN: 0002-7863 Seite 2480, linke Spalte - rechte Spalte, Absatz "Experimental" --- -/--	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. November 2003	30/01/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Kleidernigg, O

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	BARTLETT P D ET AL: "T-BUTYLLITHIUM" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 63, 1941, Seiten 3229-3230, XP002228261 ISSN: 0002-7863 Seite 3230, Absatz "Experimental" ----	1-8
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 198851 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A25, AN 1988-364087 XP002263257 & JP 63 273639 A (DAICEL CHEM IND LTD), 10. November 1988 (1988-11-10) Zusammenfassung ----	1-8
Y	F.A. CARY, R.J. SUNDBERG: "Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch" 1995, H.J. SCHÄFER, D. HOPPE, G. ERKER, VCH: WEINHEIM, NEW YORK, BASEL, CAMBRIDGE, TOKYO XP002263256 ISBN: 3-527-29217-9 Seite 391 ----	1-8
P,Y	WO 03 033505 A (CLARIANT GMBH ;MEUDT ANDREAS (DE); WEHLE DETLEF (DE); FORSTINGER K) 24. April 2003 (2003-04-24) Seite 5, Gleichung I Seite 7, Zeile 1 - Zeile 8 -----	1-8



**INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Patentzeichen

PCT/EP 03/09250

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 63273639	A	10-11-1988	JP	2016591 C	19-02-1996
			JP	7039485 B	01-05-1995
WO 03033505	A	24-04-2003	DE	10150610 A1	30-04-2003
			WO	03033505 A1	24-04-2003